

①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 101 26 970 A 1**

⑤① Int. Cl. 7:
A 61 K 38/43

②① Aktenzeichen: 101 26 970.6
②② Anmeldetag: 1. 6. 2001
④③ Offenlegungstag: 5. 12. 2002

⑦① Anmelder:
Krüger GmbH & Co. KG, 51469 Bergisch Gladbach,
DE

⑦④ Vertreter:
Gesthuysen von Rohr & Eggert, Patentanwälte,
50935 Köln

⑦② Erfinder:
Schweren, Rolf H., 50171 Kerpen, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤④ Phytasehaltige Zusammensetzung
⑤⑦ Beschrieben wird eine phytinsäurespaltende Zusammensetzung, insbesondere in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung, eines Arzneimittels oder eines Nahrungsergänzungsmittels, sowie ihre Verwendung, insbesondere zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit von essentiellen Bioelementen, insbesondere Calcium, Magnesium, Zink und/oder Eisen, vorzugsweise jeweils in Form ihrer Ionen, und/oder zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Phosphor, vorzugsweise in Form von Phosphaten.

DE 101 26 970 A 1

DE 101 26 970 A 1

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine phytaschaltige Zusammensetzung. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung eine mindestens ein phytinsäurespaltendes Reagenz enthaltende Zusammensetzung und ihre Verwendung, insbesondere zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit von essentiellen Bioelementen wie Calcium, Magnesium, Zink und/oder Eisen sowie Phosphor.

[0002] Das Problem des Defizits essentieller Nahrungsmittelbestandteile, insbesondere Mikronutrienten und einiger Makronutrienten, in der Humanernährung wird angesichts der wachsenden Weltbevölkerung und der immer knapper werdenden Anbauflächen immer aktueller. Einer der effektivsten Wege der Bevölkerungsgesundung ist die weitere Verwendung von Nahrungsmittelzusätzen. Diese neue Richtung der Ernährungshygiene und der prophylaktischen Medizin gewinnt immer mehr Aufmerksamkeit der Forscher weltweit.

[0003] Die Verwendung essentieller Nahrungsmittelzusätze, beispielsweise in Form von Nahrungsergänzungsmitteln, ist als die Möglichkeit effektiver und schneller Problemlösung der Ernährungsoptimierung der Bevölkerung anzusehen. Die Entwicklung eines breiten Sortiments von Nahrungsergänzungsmitteln ist somit ein wichtiges und zuverlässiges Mittel der Sicherung einer balanzierten täglichen Ernährung und zur Verbesserung der Ernährungsstruktur der Bevölkerung.

[0004] Dennoch können Nahrungsergänzungsmittel in vielen Fällen nicht die optimale Wirkung entfalten, weil ihre Wirksamkeit durch bestimmte Faktoren negativ beeinflusst wird.

[0005] Beispielsweise beschreiben Zittermann et al., "Beeinflussung des Calcium- und Knochenstoffwechsels durch exogene Faktoren" in Ernährungs-Umschau 47 (2000), Heft 12, Seiten 465 bis 471, die Beeinflussung des Calcium- und Knochenstoffwechsels durch exogene Faktoren wie beispielsweise Ernährungsfaktoren. Hierbei wird erwähnt, daß viele, insbesondere pflanzliche Produkte, die eine Vielzahl aus ernährungsphysiologischer Sicht wertvoller Bestandteile enthalten (z. B. Kleie- und Sojaprodukte), eine Reduktion der intestinal absorbierten Menge an Calcium bewirken, was auf den relativ hohen Gehalt an Phytinsäure in diesen Lebensmitteln zurückgeführt wird.

[0006] Das der vorliegenden Erfindung zugrunde liegende Problem besteht nunmehr in der Bereitstellung einer Zusammensetzung, welche die Bioverfügbarkeit essentieller Bioelemente, wie insbesondere von Mineralstoffen (Calcium, Magnesium, Zink, Eisen etc.) bzw. Phosphor, positiv beeinflusst.

[0007] Überraschenderweise wurde nun herausgefunden, daß eine Zusammensetzung, die mindestens ein phytinsäurespaltendes Reagenz, vorzugsweise Enzym, enthält, die Bioverfügbarkeit der zuvor genannten essentiellen Ernährungsbestandteile positiv beeinflussen bzw. erhöhen kann.

[0008] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit eine Zusammensetzung, insbesondere in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung, eines Arzneimittels oder eines Nahrungsergänzungsmittels, die mindestens ein phytinsäurespaltendes Reagenz, vorzugsweise Enzym, gegebenenfalls zusammen mit mindestens einem pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoff, enthält.

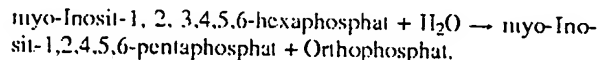
[0009] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung handelt es sich bei dem phytinsäurespaltenden Reagenz um eine Phytase. Die Phytase kann aus der Gruppe von 3-Phytase, 6-Phytase und deren Mischungen ausgewählt sein.

[0010] Phytasen sind Enzyme, welche die Phytinsäure

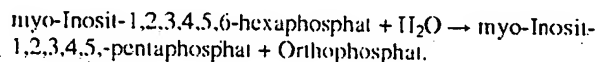
(myo-Inosithexaphosphat, Phytinsäure) spalten. Bei den Phytasen handelt es sich um Phosphatasen, welche die Phytinsäure in myo-Inosit und Orthophosphat spalten.

[0011] Je nach dem, an welchem Kohlenstoffatom der Orthophosphatrest von der Phytinsäure abgespalten wird, unterscheidet man zwischen der 3-Phytase und der 6-Phytase.

[0012] Die 3-Phytase spaltet die Phytinsäure also gemäß der folgenden Reaktionsgleichung:



[0013] Die 6-Phytase katalysiert dagegen die folgende Reaktion:



[0014] Die Phytasen selbst sind handelsübliche Produkte. Beispielsweise können Sie bezogen werden von der Firma FLUKA Chemie, einem Geschäftsbereich der SIGMA-ALDRICH Corp.

[0015] Bei den erfindungsgemäß eingesetzten Phytasen kann es sich um mikrobiell gewonnene, z. B. sich von *Aspergillus niger* oder *Aspergillus niger* ableitende Phytasen oder aber um pflanzliche Phytasen, z. B. um aus Getreide, wie Weizen, gewonnene Phytasen, handeln.

[0016] Üblicherweise liegt die Phytase in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung in lyophilisierter Form vor.

[0017] Wie zuvor erwähnt, kann die erfindungsgemäße Zusammensetzung gegebenenfalls pharmazeutische Hilfs- und/oder Trägerstoffe erhalten. Diese sind im allgemeinen aus üblicherweise verwendeten, inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfs- und/oder Trägerstoffen ausgewählt.

[0018] Beispiele für erfindungsgemäß geeignete Hilfs- und/oder Trägerstoffe sind z. B. Zucker aller Art, vorzugsweise Lactose, Maltose oder Saccharose, und Wasser.

[0019] Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann in jeder beliebigen Applikationsform vorliegen, insbesondere in flüssiger oder fester Applikationsform. Bevorzugt sind Tabletten, Kapseln, Pillen, Pastillen, Dragées, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen.

[0020] Bevorzugt wird die erfindungsgemäße Zusammensetzung enteral bzw. peroral appliziert.

[0021] Die Anmelderin hat überraschend herausgefunden, daß die vorzugsweise perorale Gabe eines phytinsäurespaltenden Reagenzes, vorzugsweise Phytase(n), insbesondere in Form der erfindungsgemäßen Zusammensetzung, zu einer deutlich verbesserten Resorption essentieller Bioelemente, wie Calcium, Magnesium, Zink und/oder Eisen, im Intestinaltrakt führt.

[0022] Die Resorption essentieller Bioelemente, wie z. B. Calcium, Magnesium, Zink und/oder Eisen im Intestinaltrakt ist ein sehr komplizierter Prozeß, der von vielen Einflußgrößen abhängig ist, insbesondere von der verbrauchten Menge an essentiellen Bioelementen, vom jeweiligen Bedarf des Organismus, der körperlichen Aktivität und dem Vorhandensein anderer Nährstoffe. Des weiteren kommt es beispielsweise auch auf den pH-Wert, auf das Verhältnis zwischen dem Bioelement und dem Phosphorgehalt in der Nahrung sowie auf den Fettsäure- und Vitamingehalt in derselben an. Beispielsweise ist bekannt, daß der Gehalt an Vitamin D den Prozeß der Calciumresorption regelt.

[0023] Verschiedene Bevölkerungsschichten bekommen im Hinblick auf das Sortiment der in die tägliche Ration eingeschlossenen Lebensmittel sehr unterschiedliche Nahrung. Dabei spielen außer den wirtschaftlichen Faktoren auch die

✓ Nu alleen enzymmarkt.
✓ Schaddebaai - moet bewegen en dan water.

Organen getöter Tiere durchgeführt. Die Radioaktivitätsuntersuchungen homogener Präparate zeigen bei den Ratten der Gruppe 3, welche die Ration mit dem Phytasezusatz bekamen, zweifellos höhere ^{45}Ca -Aufnahme auch in Skelettmuskeln, Leber und Nieren als bei den Raten, welche keine phytasehaltige Zusammensetzung erhalten hatten.

[0039] Diese Untersuchungen belegen die Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Calcium im Organismus durch Gabe von Phytase in Form einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung in Tablettenform. Mit anderen Worten kann mit Hilfe von Phytase in Form einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung die Effektivität der Verwertung von Calcium deutlich erhöht werden. Die gegebenenfalls vorhandene endogene Phytase im Magen-Darmtrakt der Ratten ist dagegen nicht ausreichend bzw. wirksam genug.

Patentansprüche

1. Zusammensetzung, insbesondere in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung, eines Arzneimittels oder eines Nahrungsergänzungsmittels, enthaltend mindestens ein phytinsäurespaltendes Reagenz, vorzugsweise Enzym, gegebenenfalls zusammen mit mindestens einem pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoff.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das phytinsäurespaltende Reagenz eine Phytase ist.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Phytase ausgewählt ist aus der Gruppe von 3-Phytase, 6-Phytase und deren Mischungen.
4. Zusammensetzung nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Phytase mikrobiell gewonnen ist.
5. Zusammensetzung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Phytase sich von *Aspergillus ficuum* oder *Aspergillus niger* ableitet.
6. Zusammensetzung nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der Phytase um eine pflanzliche Phytase handelt, insbesondere um eine aus Getreide, wie Weizen, gewonnene Phytase.
7. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Phytase in lyophilisierter Form vorliegt.
8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der pharmazeutische Hilfs- und/oder Trägerstoff aus üblichen, inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfs- und/oder Trägerstoffen ausgewählt ist, wie insbesondere Zucker aller Art, vorzugsweise Lactose, Maltose oder Saccharose, und Wasser.
9. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie in flüssiger oder fester Applikationsform, insbesondere in Form von Tabletten, Kapseln, Pillen, Pastillen, Dragees, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, vorliegt.
10. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur enteralen (peroralen) Applikation.
11. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, enthaltend mindestens ein phytinsäurespaltendes Reagenz, vorzugsweise Phytase(n), in Kombination mit mindestens einem Mineralstoff, insbesondere essentiellen Bioelement wie Calcium, Magnesium, Zink und/oder Eisen, vorzugsweise jeweils in Form ihrer Ionen.
12. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, enthaltend außerdem mindestens ein Vitamin.

13. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß je Applikation, insbesondere vor, während und/oder nach der Nahrungsaufnahme, phytinsäurespaltendes Reagenz, vorzugsweise Phytase(n), in Mengen von 0,1 µg bis 250 mg, insbesondere 1 µg bis 200 mg, vorzugsweise 10 µg bis 150 mg, verabreicht werden.
14. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.
15. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 14 zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit von essentiellen Bioelementen, insbesondere Calcium, Magnesium, Zink und/oder Eisen, vorzugsweise jeweils in Form ihrer Ionen, und/oder zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Phosphor, vorzugsweise in Form von Phosphaten.
16. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 15 zur prophylaktischen und/oder kurativen Behandlung von Mangel an essentiellen Bioelementen, insbesondere Calcium-, Magnesium-, Zink- und/oder Eisenmangel, sowie damit zusammenhängenden Erkrankungen wie Osteoporose (Osteoporosis), Eisenmangelkrankungen wie Anämien und dergleichen.
17. Phytase(n), insbesondere 3-Phytase, 6-Phytase und deren Mischungen, zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen, Arzneimitteln und/oder Nahrungsergänzungsmitteln.
18. Phytase(n) zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.
19. Phytase(n) zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit von essentiellen Bioelementen, insbesondere Calcium, Magnesium, Zink und/oder Eisen, vorzugsweise jeweils in Form ihrer Ionen, und/oder zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Phosphor, vorzugsweise in Form von Phosphaten.
20. Phytase(n) zur prophylaktischen und/oder kurativen Behandlung von Mangel an essentiellen Bioelementen, insbesondere Calcium-, Magnesium-, Zink- und/oder Eisenmangel, sowie damit zusammenhängenden Erkrankungen wie Osteoporose (Osteoporosis), Eisenmangelkrankungen wie Anämien und dergleichen.
21. Phytase(n) zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur prophylaktischen und/oder kurativen Behandlung von Mangel an essentiellen Bioelementen, insbesondere Calcium-, Magnesium-, Zink- und/oder Eisenmangel, sowie damit zusammenhängenden Erkrankungen wie Osteoporose (Osteoporosis), Eisenmangelkrankungen wie Anämien und dergleichen.